

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas

Doença renal crónica: a relação do rim com VIH

João Matias Marques

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas

Doença renal crónica: a relação do rim com VIH

João Matias Marques

Orientado por:

Dr. Luis Filipe Diniz Cabral Caldeira

Julho'2017

RESUMO

A Doença renal crónica (DRC) é um problema de saúde com alto impacto na qualidade de vida dos indivíduos e nos cuidados de saúde. A sua prevalência entre a população infectada com vírus da imunodeficiência humana (VIH) pode ir até aos 15%, sendo que este vírus pode contribuir direta e indiretamente para o desenvolvimento de DRC. As lesões renais mais típicas são a nefropatia associada a VIH (HIVAN) e as lesões associadas a complexos imunes (HIVICK). O vírus entra nas células renais, onde provoca fenómenos de proliferação, desdiferenciação e apoptose, condicionando lesão renal. A entrada nas células renais permite também que o rim funcione como reservatório. Vários factores aumentam o risco de desenvolvimento de patologia renal nesta população, os quais incluem factores tradicionais como a idade, diabetes e raça negra, esta última associada ao gene da Apolipoproteína L1, e factores relacionados com a infeção, como a carga viral e a contagem de linfócitos T. Também a terapêutica antirretroviral pode ser nefrotóxica, sendo o tenofovir um dos fármacos com maior impacto renal. Assim, é importante a avaliação do risco e monitorização de doentes VIH-positivo, recorrendo a indicadores de função glomerular e marcadores de lesão tubular quando apropriado, permitindo a identificação atempada de doentes com lesão renal ou em risco de a desenvolver, e uma abordagem e acompanhamento adequados.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a health problem with high impact on the individuals' quality of life and on healthcare. Its prevalence amongst the population infected with human immunodeficiency virus (HIV) rounds 15%, as this virus can contribute directly and indirectly to the development of the disease. The most typical kidney lesions are HIV-associated nephropathy (HIVAN) and HIV immune complex disease of the kidney (HIVICK). The virus enters kidney cells, where it promotes proliferation, dedifferentiation and apoptosis, leading to kidney injury. The entry to the renal cell makes them a possible reservoir for the virus. Many factors increase the risk for CKD in this population, including traditional risk factors like age, diabetes and black race, the former associated with the Apolipoprotein L1 gene, and other factors related to the disease, like viral load and low T cell count. Antiretroviral therapy may also be nephrotoxic, with tenofovir being one of the drugs with high nephrotoxic impact. Therefore, it is important to assess the risk and to monitor kidney function in HIV-positive patients, by evaluating their glomerular function and detecting tubular injury when appropriate. This way, it is possible to identify individuals with kidney injury or those with high risk of developing it, allowing a better approach and follow-up.

Palavras-chave: Doença renal crónica, VIH, rim, HIVAN, terapêutica antirretroviral

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	4
INTRODUÇÃO	5
FISIOPATOLOGIA	6
FACTORES DE RISCO.....	10
TERAPÊUTICA ANTIRRETROVIRAL COMO FACTOR DE RISCO.....	12
DIAGNÓSTICO E MONITORIZAÇÃO.....	14
INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA	15
CONCLUSÃO	16
AGRADECIMENTOS	18
BIBLIOGRAFIA.....	18

LISTA DE ABREVIATURAS

APOL1 – Apolipoproteína L1
ARA II – Antagonistas do receptor da angiotensina II
AZT – Zidovudina
BID – BH3 interacting-domain death agonista
CALLA – Common acute lymphoblastic leukemia antigen
CCR5 – C-C chemokine receptor tipo 5
CD4 – Cluster of differentiation 4
CD8 – Cluster of differentiation 8
CXCR4 – C-X-C chemokine receptor tipo 4
DCR – Doença renal crônica
DC-SIGN - Dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing non-integrin
DNA – Ácido desoxirribonucleico
ERK – Extracellular signal-regulated kinase
EUA – Estados Unidos da América
FAT10 – Human leukocyte antigen-F associated transcript 10
Gb3 – Globotriaosil ceramida 3
HDL – High density lipoprotein
HIVAN – Nefropatia associada a vírus da imunodeficiência humana
HIVICK – Doença de complexos imunes renal associada a vírus da imunodeficiência humana
IL-1 β – Interleucina 1 β
INNTR – Inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa
INTR – Inibidores nucleósidos da transcriptase reversa
KDOQI – *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*
KDIGO – *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*
MDR4 – Multidrug resistance protein tipo 4
PAF – Fator de ativação plaquetar
RNA – ácido ribonucleico
SIDA – Síndrome da imunodeficiência humana
TAF – Tenofovir alafenamida
tBID – BH3 interacting-domain death agonista clivada
TDF – Tenofovir disoproxil fumarato
TFG – Taxa de filtração glomerular
TFGe – Taxa de filtração glomerular estimada
VEGDR-2, -3 – Vascular endothelial growth factor receptors 2 e 3
VHC – Vírus da hepatite C
VIH – Vírus da imunodeficiência humana
WT1 – Wilms' Tumor 1

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA) é uma condição clínica caracterizada pela depressão do sistema imunitário, causada por vírus de imunodeficiência humana (VIH), com aparecimento consequente de infeções oportunistas e neoplasias^[1]. Desde o início da epidemia de VIH, nos anos 80, e até ao fim do ano 2015, estima-se que já tenham morrido cerca de 35 milhões de pessoas em todo o mundo, vítimas de doenças associadas à SIDA, sendo que no final desse mesmo ano, o número de pessoas a viver com o vírus era de cerca de 36,7 milhões^[2]. Em Portugal, até 2015, contabiliza-se um total acumulado de 54 297 casos de infeção por VIH, com 990 novos casos diagnosticados e reportados nesse ano, sendo que desde 1999 se tem observado uma tendência de diminuição do número de novos diagnósticos por ano^[3]. Ainda assim, Portugal continua a ser o país da Europa Ocidental com a mais elevada taxa de novos diagnósticos de infeção por VIH e de SIDA^[3].

Uma série de patologias estão tradicionalmente associadas a VIH, sendo muitas delas doenças definidoras de SIDA, como seja o sarcoma de Kaposi ou a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*^[1]. No entanto, e com o investimento em diagnósticos mais precoces e instituição de terapêutica mais eficaz, o número de doentes VIH-positivo que evoluem para SIDA é mais reduzido, sendo que a sobrevivência se aproxima daquela da população não infetada^[4]. Assim, outras patologias, não associadas tradicionalmente a VIH, tornam-se relevantes nesta população. Um dos sistemas que também pode ser afetado pelo vírus é o sistema renal. Cada vez se compreende melhor de que forma a infeção por VIH pode afetar o funcionamento do rim, associando-se a patologia renal, com aparecimento de doença renal crónica (DRC), que evolui eventualmente para doença renal terminal, necessitando de hemodiálise e com muito mau prognóstico. Sendo a DRC uma condição com um elevado impacto na qualidade de vida dos indivíduos e na prestação de cuidados de saúde, é importante esclarecer como é que esta patologia se relaciona com a infeção por VIH, avaliando o real impacto na morbilidade associada à infeção, permitindo assim orientar a ação médica e uma melhor abordagem do doente.

FISIOPATOLOGIA

O espectro de doenças renais provocadas por VIH é variado, apresentando-se frequentemente na forma de patologia glomerular e/ou tubulointersticial^{[5][6][7]}. As formas mais comuns de doença renal associada a VIH incluem nefropatia associada a VIH (HIVAN) e doença mediada por complexos imunes (HIVICK), afectando ambas o parênquima renal^[8].

HIVAN é uma síndrome que afecta indivíduos seropositivos e é caracterizada por glomeruloesclerose acompanhada por lesão intersticial proeminente^[9]. Glomeruloesclerose colapsante com hipertrofia e proliferação de podócitos, inclusões tubuloreticulares de células endoteliais, dilatação tubular microquística e infiltração linfocitária composta maioritariamente por linfócitos T CD8+ são achados patognomónicos de HIVAN^[9].

Outra entidade também descrita e associada com a infeção por VIH é HIVICK. Esta acaba por não ser uma entidade individualizada, sendo composta por um conjunto de glomerulonefrites observadas em doentes VIH-positivo^[10], que incluem glomerulonefrite pós-infecciosa, glomerulonefrite *lupus-like*, glomerulonefrite crioglobulinémica e glomerulonefrite membranoproliferativa^[11]. Comum a todas estas manifestações é a deposição de complexos imunes, tanto circulantes como formados *in situ*, nas regiões mesangial e paramesangial do glomérulo^[11]. Também a nefropatia IgA pode ser considerada um achado compatível com HIVICK^[11], no entanto há autores que defendem que deve ser considerada à parte^[12].

Tanto *in vivo* como *in vitro*, estudos apontam para que a fisiopatologia de HIVAN e o conjunto de glomerulonefrites de HIVICK esteja associada à exposição das células renais a antígenos virais^[11]. A presença no rim de antígenos virais, como sejam o antígeno p24 ou o antígeno gp120, aumentam o risco de formação de complexos imunes^[13]. Fenómenos apoptóticos e perda de diferenciação de células renais podem estar associados ao desenvolvimento de HIVAN^{[14][15]}.

A detecção de DNA viral de VIH-1 em podócitos, células parietais, células epiteliais tubulares, células T e macrófagos intersticiais em amostras histológicas de rins humanos^{[16][17]} implica que as células renais sejam infectadas pelo vírus, permitindo que este tenha uma ação direta sobre estas células. Dado que a expressão por parte de células renais de receptores envolvidos na entrada do vírus para células T

(nomeadamente CD4, CXCR4 e CCR5) permanece controversa^{[18][19]}, outros receptores menos convencionais ou outros mecanismos devem estar implicados na entrada do vírus para as células. Alguns estudos mostram que as células epiteliais tubulares expressam receptores específicos para VIH^[18]. Um desses receptores é a proteína de membrana DEC-205, um receptor endocítico presente na superfície das células dendríticas, mas também identificado em células epiteliais do túbulo renal^{[18][20]}. O vírus é incorporado nas células epiteliais tubulares ligando-se a este receptor, o que resulta na rápida internalização do vírus para degradação lisossomal. No entanto, uma pequena percentagem do vírus escapa à degradação, permanecendo na célula^[20]. Também o receptor endocítico DC-SIGN e *lipid rafts* foram associados a internalização do vírus, por vias endocíticas, mas em podócitos, as células glomerulares afectadas por VIH^[18]. Outra proteína de membrana, expressa em células tubulares e glomerulares, implicada na internalização do vírus pelas células é Globotriaosil ceramida 3 (Gb3), que se liga à proteína do envelope viral gp120, internalizando o vírus^[21]. Um mecanismo diferente também foi proposto para a infeção das células renais. Este envolve contacto célula-célula, através da formação de sinapses virológicas, que são zonas de contacto entre as células renais e linfócitos T, com estes a formar uma protusão (*uropod*) que facilita o contacto com a outra célula^{[18][22]}. *In vitro*, foi demonstrado que quando células T infectadas com VIH são co-cultivadas com células epiteliais tubulares, ocorre a transferência do vírus entre estas duas células^{[19][22][23]}. Esta transferência parece ser mais eficaz a infectar as células tubulares quando comparada com a exposição das células a grandes quantidades do vírus livre^{[18][22]}, e ocorre independentemente do CD4 ou do *Env*, estando apenas dependente de uma adesão célula-célula estável^[22].

Existe também evidência científica que, para além de serem infectadas pelo vírus, as células renais são capazes de suportar replicação do vírus^{[14][19][23][24]}. Para além da detecção de DNA e mRNA viral nas células epiteliais glomerulares e tubulares (indicadores de infeção e replicação), também foi detectado DNA viral circularizado, um marcador de importe nuclear recente de RNA viral transcriptado pela transcriptase reversa^[25], e a síntese *de novo* de proteínas virais a partir de RNA viral^{[22][26]}, dados que sugerem replicação ativa do vírus no tecido renal.

Suportando replicação viral, o rim pode funcionar como reservatório do vírus^{[24][27]}. Foram identificadas células renais com baixa e alta taxa de replicação viral, sendo que

só as que mostravam taxa de replicação elevada eram sensíveis a terapêutica com AZT e ritonavir^[23]. Também foi demonstrado que células renais infectadas com VIH-1 co-cultivadas com linfócitos T não infectados resultam na transmissão do vírus para os linfócitos T, mostrando que existe uma troca do vírus bidirecional^[23]. Assim, a resistência à terapêutica das células com baixa replicação viral aliada à capacidade das células renais infectadas transmitirem o vírus para linfócitos T permite assumir o rim como um bom local de reservatório do vírus no corpo. Também o sistema endocítico das células tubulares renais parece funcionar como reservatório do vírus^[20].

A apoptose das células epiteliais tubulares é um achado frequente em HIVAN^[14]. Células tubulares infectadas por VIH-1 mostram não só maior taxa de apoptose quando comparadas com um controlo, como também a paragem do ciclo celular na fase G2/M^[28]. Esta paragem do ciclo celular, aliada à apoptose, contribui para a lesão tubular encontrada na doença renal. Muitas formas foram descritas do modo como VIH-1 consegue induzir a apoptose de diversas linhagens celulares^{[14][29]}. Um desses mecanismos é a ligação da proteína do envelope viral gp120 ao receptor de TNF- α ^{[30][31]}, ativando de seguida a cascata de caspases, uma das vias de apoptose celular^[14]. No rim, foi também observada a *upregulation* do receptor de membrana Fas nas células tubulares infectadas^[14], outro ativador da cascata de caspases. A inibição das caspases impediu a morte das células infectadas, apesar da replicação viral persistir^[14]. Também a proteína viral *Vpr* parece estar implicada na apoptose de células tubulares renais, induzindo a expressão aumentada de FAT10 (uma proteína *ubiquitina-like*)^[32]. A inibição de FAT10 preveniu a apoptose induzida por *Vpr* nas células tubulares^[32].

Outro marcador da patogénese no rim de VIH-1 é a desdiferenciação das células epiteliais tubulares e, principalmente, dos podócitos, para além da sua proliferação aumentada, da perda da polaridade característica destas células, e da apoptose já descrita^[26]. A desdiferenciação provocada nas células tubulares leva a que estas percam o seu fenótipo cuboidal típico, associado à expressão do genoma viral^[26]. Nos podócitos, a desdiferenciação é evidente pela diminuição de marcadores da diferenciação destas células como WT-1, sinaptopodina e CALLA^{[26][33][24]}, associados ao aumento da expressão de desmina^[21] e perda da arquitetura celular típica^{[35][36][37]}. Também a proliferação celular é observada na infeção dos podócitos por VIH-1^{[33][38]}. *In vitro* foi também observada a perda de inibição de contacto em podócitos

transgênicos que expressavam proteínas virais, observando-se a formação atípica de aglomerados celulares^[38]. A via de sinalização Notch parece estar implicada no mecanismo de perda de diferenciação, constatando-se que modelos animais de HIVAN apresentavam *upregulation* desta via em células tubulares e podócitos^[39]. Os modelos animais tratados com um inibidor desta via, mostraram diminuição da proliferação e desdiferenciação dos podócitos, assim como melhoria histológica geral e da função renal^[39]. O tratamento com um inibidor desta via pode então vir a ser uma opção terapêutica futura na abordagem de doentes com HIVAN^[39]. Os podócitos infectados com VIH apresentam também *downregulation* do receptor da vitamina D e aumento da ativação do sistema renina-angiotensina, pela expressão aumentada de renina e de angiotensina II^[35]. Estes dois fenómenos parecem estar ligados, pois o tratamento com vitamina D atenuou a produção de angiotensina II^[35]. Este aumento da angiotensina II conduz por sua vez à acumulação de catepsina L no podócito, pelo aumento da permeabilidade dos lisossomas celulares^[35]. A catepsina L, por sua vez, diminui a expressão de dinamina, fundamental para o rearranjo da actina que forma o citosqueleto do podócito^[35]. Assim, a *downregulation* dos receptores de vitamina D provocada por VIH, através da sobre-ativação do sistema renina-angiotensina e aumento intracelular de catepsina L, provoca a disrupção do citosqueleto do podócito, comprometendo o seu funcionamento.

Várias proteínas virais têm sido apontados como indutoras das lesões associadas a HIVAN^[40], nomeadamente as proteínas virais *Vpr*, *Nef* e *Tat* (e os respectivos genes). A proteína *Vpr* parece ser essencial para o desenvolvimento da patologia^[40], ao passo que *Nef* e *Tat*, apesar de não essenciais^[41], potenciam e agravam a severidade das lesões^{[40][41][42]}. A ação de *Vpr* pode passar pela indução de apoptose, tanto por intermédio de FAT10, como descrito anteriormente^[32], como por uma via alternativa, com ativação sustentada de ERK, uma proteína sinalizadora intracelular, que provoca a clivagem de BID a tBID pela caspase-8, facilitando assim a lesão mitocondrial e, consequentemente, a apoptose^[43]. Para além da apoptose, a expressão de *Vpr* nas células epiteliais tubulares resultou, *in vitro*, na incapacidade das células de sofrerem citocinese, levando à formação de células aumentadas e multinucleadas^[44]. *In vivo*, foi confirmado através de biopsias que mostraram hipertrofia abundante das células tubulares e células multinucleadas em modelos animais, assim como um aumento do número de cromossomas em células de biopsias de rins humanos com HIVAN^[44]. A

proteína *Nef* foi associada à alteração do fenótipo dos podócitos^{[33][34]}. *In vitro*, a expressão de *Nef* no podócito induz a perda de expressão de sinaptopodina, WT1 e CALLA assim como a expressão aumentada de ki-67, um marcador de proliferação celular^{[33][34]}. A expressão de *Nef* também ativou a expressão de fosfo-Stat3, uma das vias de sinalização que conduzem a proliferação celular^[33]. A interação de *Nef* com a actina compromete o citosqueleto do podócito, diminuindo o número de filamentos de actina e levando à formação de lamelapodios e ao aumento das projeções dos podócitos (filopodios)^[37], que se traduz no desarranjo da arquitetura normal da célula. A proteína *Tat*, por sua vez, aumenta a permeabilidade da albumina nos glomérulos, induzindo a perda de nefrina (uma proteína importante no sistema de filtração) em podócitos^[45]. Isto acontece através da ligação desta proteína viral aos receptores de membrana *Vascular Endothelial Growth Factor Receptors 2 e 3* (VEGFR-2, -3) e integrina $\alpha\beta 3$, que induzem a rápida síntese intracelular de Factor de Ativação Plaquetar (PAF), funcionando este como mediador intracelular da ação de *Tat*^[45].

FACTORES DE RISCO

Alguns factores relacionados com a infeção por VIH, adicionados aos factores de risco tradicionais de DRC, permitem explicar a prevalência desta patologia na população com VIH. A identificação destes factores de risco permite seleccionar e identificar indivíduos que se encontram em maior risco de desenvolver doença renal associada a VIH. Assim, identificando quais os indivíduos de risco, pode-se adoptar medidas preventivas e terapêuticas e um controlo mais rigoroso dos parâmetros de função renal.

Tradicionalmente, factores como a idade avançada, raça negra, hipertensão e diabetes estão associados a maior risco de desenvolvimento de DRC^[46]. Com o avanço da terapêutica antirretroviral, observou-se um aumento muito significativo da esperança média de vida dos indivíduos VIH-positivo, tornando-se cada vez mais próxima da população geral^[4]. Assim, como seria de esperar, a idade avançada torna-se um factor de risco para desenvolvimento de DRC também nesta população^{[47][48]}. Também a hipertensão, normalmente associada ao avançar da idade, é um factor de risco importante na população VIH-positivo^[49].

A hiperglicemia, importante em doentes com diabetes, é também um factor relevante em indivíduos com VIH^[50]. A hiperglicemia potencia a lesão renal, exacerbando a

downregulation dos receptores da vitamina D e aumentando a produção de angiotensina II^[50], já presentes no rim infectado por VIH^[35]. Para além disso, a hiperglicemia aumenta a formação de espécies reativas de oxigénio, potenciando a lesão celular^[50]. Tratamentos com tempol (mimético da superóxido dismutase), losartan e EB1089 (agonista do receptor da vitamina D) mostraram-se protetores das lesões provocadas pelo aumento da glicose e pelo vírus VIH^[50], ganhando relevância como possíveis opções terapêuticas.

Também indivíduos de raça negra VIH-positivo apresentam maior risco de desenvolver DRC^[48] e de desenvolver complicações (doença renal terminal e morte)^{[51][52]}. Um factor que explica isto é a prevalência elevada de dois alelos de risco do gene APOL1 nesta população. O gene APOL1, localizado no cromossoma 22, codifica a Apolipoproteína L1, uma lipoproteína constituinte de HDL que está associada a proteção contra a infeção pelo protozoário *Trypanosoma brucei*, provocando a sua lise^[53]. Duas variantes deste gene, os alelos G1 e G2, comuns na população de ascendência africana e ausentes na população de ascendência europeia, parecem ter sido alvo de seleção positiva, ao conferirem resistência a *Trypanosoma brucei rhodesiense*^[53]. No entanto, apesar de conferirem proteção contra este microrganismo, estão também associados a glomeruloesclerose focal e segmentar e doença renal terminal associada à hipertensão^[53]. Em indivíduos com VIH, estes alelos de risco estão associados a uma taxa muito superior de desenvolvimento de HIVAN^[54]. Os alelos de risco de APOL1 foram também associados ao desenvolvimento de doença renal em crianças e jovens com infeção perinatal por VIH^[55], o que tem implicações na população subsariana, onde a transmissão perinatal do vírus tem uma expressão considerável. Apesar de não haver diferenças clínicas de HIVAN em indivíduos com alelos de risco em homozigotia (G1+G1 ou G2+G2), heterozigotia combinada (G1+G2) ou heterozigotia (G0+G1 ou G2)^[56], a presença de dois alelos de risco, quer em homozigotia ou heterozigotia combinada, aumenta o risco de desenvolver HIVAN^[54]. No entanto, o facto de haver indivíduos que desenvolvem HIVAN sem os alelos de risco^[56] aponta para que outros factores, genéticos ou ambientais, possam estar implicados no desenvolvimento desta patologia.

Apesar de parecer não haver diferenças clínicas, um estudo conduzido em mulheres de ascendência africana VIH-positivo revelou que a doença renal associada a APOL1

parece estar mais localizada no glomérulo, em detrimento dos túbulos^[57]. A presença dos alelos de risco de APOL1 parece ser permissiva, em sinergia com IL-1 β , da entrada e persistência de VIH-1 nos podócitos humanos^[58]. Estas células estão também mais susceptíveis às lesões celulares provocadas por VIH devido ao compromisso da permeabilidade das membranas lisossomais observada em podócitos de indivíduos com estes alelos^[59].

Outro factor de risco de DRC é a infeção por VHC^[60]. Como seria de esperar, esta realidade também se aplica à população VIH-positivo^{[47][48]}. A coinfeção com VHC, está associada a um aumento significativo do risco de redução da taxa de filtração glomerular^{[61][62]}, assim como do desenvolvimento de proteinúria detectável^{[61][63]}.

Também factores associados à infeção por VIH estão implicados no risco de desenvolver DRC. A carga viral elevada é um dos factores identificados^[47]. Também a contagem baixa de linfócitos T CD4+ está associada a um agravamento do risco de desenvolver DRC^{[64][48]}. Assim, como seria de esperar, também o facto de não receberem tratamento representa um factor de risco^{[12][47]}, visto que o tratamento optimizado elimina estes dois factores de risco, mostrando melhorar a função renal^[65].

Mais especificamente, foram identificados como factores de risco de desenvolvimento de HIVICK a ascendência africana e a carga viral elevada, enquanto que HIVAN está mais associado à ascendência africana, pela prevalência dos alelos de risco do gene APOL1, e à contagem baixa de CD4+^[12]. HIVAN também está associado a pior prognóstico, quando comparado com HIVICK, apresentado maior risco de evolução para doença renal terminal e morte^[12].

TERAPÊUTICA ANTIRRETROVIRAL COMO FACTOR DE RISCO

O uso de terapêutica antirretroviral eficaz permite, atualmente, reduzir a carga viral para níveis indetectáveis, o que diminui o impacto e o efeito negativo que o vírus tem nas células renais. Também foi demonstrado que a terapêutica antirretroviral pode melhorar a função renal em casos de doença renal associada à infeção por VIH^[65]. No entanto este efeito é conseguido através de regimes terapêuticos que muitas vezes incluem fármacos que são nefrotóxicos, acabando eles por provocar lesão renal^[66]. Isto leva a que a terapêutica antirretroviral atualmente possa também ser considerada um factor de risco de DRC^[67].

Uma das classes de antirretrovirais mais utilizada são os Inibidores Nucleósidos da Transcriptase Reversa (INTR). Destes, o tenofovir merece especial destaque, tanto por ser incluído na maioria dos regimes terapêuticos, apresentando-se como primeira linha no tratamento da infecção por VIH^[68], como por ter nefrotoxicidade conhecida^{[49][67][69]}. O tenofovir apresenta excreção renal através do túbulo contornado proximal. O importe a partir do sangue é feito através dos transportadores humanos de aniões orgânicos 1 e 3 e o exporte da célula tubular para o lúmen do nefrônio é feito através da proteína de transporte *Multidrug Resistance Protein* tipo 4 (MDR4)^{[70][71]}. Assim, conhecendo melhor o mecanismo de excreção, podem ser evitadas interações entre fármacos, diminuindo a nefrotoxicidade do tenofovir, que está dependente da concentração intracelular da droga nas células tubulares^[70]. O uso de tenofovir, principalmente na sua formulação tenofovir disoproxil fumarato (TDF), está associado a disfunção do túbulo proximal e *diabetes insipidus* nefrogénica, com necrose tubular associada^{[72][73]}, provocando analiticamente declínio da taxa de filtração glomerular e proteinúria^[74]. O desenvolvimento de uma nova formulação do tenofovir mostra resultados favoráveis a nível renal. O tenofovir alafenamida (TAF), um novo pró-fármaco do tenofovir de toma única diária, parece mostrar melhorias ao nível da função renal, quando substitui o TDF no regime terapêutico, mantendo níveis de supressão viral não inferiores ou até superiores a esta formulação^{[75][76][77][78][79][80]}. Isto é conseguido através de concentrações de tenofovir mais altas a nível intracelular e concentrações séricas até 90% mais baixas, diminuindo os efeitos secundários adversos *off-target*^{[76][78]}. O TAF ainda é um fármaco recente e a sua disponibilidade é limitada^[68], sendo que o TDF continua a ser a formulação mais utilizada. Apesar do TDF ser o INTR mais associado a nefrotoxicidade, outros antirretrovirais desta classe também podem trazer complicações renais, como a didanosina (atualmente pouco utilizada), que foi associada a casos de Síndrome de Fanconi e *diabetes insipidus* nefrogénica^[81]. Assim, torna-se importante desenvolver fármacos ou formulações mais seguras. Para além do TAF, outro INTR desenvolvido, o GS-9148, parece promissor no que diz respeito à nefrotoxicidade, visto apresentar concentrações tubulares intracelulares reduzidas^[82].

Os Inibidores Não Nucleósidos da Transcriptase Reversa (INNTR), outra classe de antirretrovirais, em geral, parecem apresentar relativa segurança renal, havendo apenas casos esporádicos reportados de urolitíase associada ao efavirenz^[83].

Os inibidores da protease também são uma classe de antirretrovirais incluída em vários regimes terapêuticos^[68]. Fármacos desta classe parecem ter boa segurança renal, nomeadamente lopinavir e ritonavir^{[69][84][85]}. No entanto, é controversa a segurança a nível renal do atazanavir e indinavir^[69]. Estes dois últimos foram associados a casos esporádicos de nefrite intersticial aguda^[66]. O indinavir foi ainda associado a cristalúria e nefrolitíase^[66].

Quanto aos inibidores da integrase, uma nova classe de antirretrovirais, apesar de alguns destes poderem estar associados a um aumento da creatinina sérica, este aumento parece atingir um *plateau*, sendo que esta classe de antirretrovirais não está associada ao declínio da função renal a médio/longo prazo^[86].

O enfuvirtide, o primeiro antirretroviral de uma nova classe, os inibidores da fusão do VIH, que impedem a entrada do vírus na célula, pode também raramente promover o aparecimento de glomerulopatia^[66].

DIAGNÓSTICO E MONITORIZAÇÃO

Em 2015 foi desenvolvida e validada uma fórmula que calcula o risco de um doente VIH-positivo desenvolver doença renal crónica a 5 anos^[87]. Esta fórmula está disponível online^[88], acessível a profissionais de saúde e ao público em geral, e de fácil utilização, sendo apenas necessário responder a um questionário de 9 perguntas simples. Como factores de risco incluídos no cálculo, para além dos mencionados anteriormente (idade avançada, raça negra, baixa contagem de CD4+, hipertensão, diabetes e coinfeção com VHC), também estão incluídos o sexo feminino, presença de doença cardiovascular e aquisição da infeção pelo uso de drogas endovenosas. Além disso, inclui o uso de alguns antirretrovirais específicos, como o tenofovir, como factores que aumentam o risco de DRC. Esta é uma boa ferramenta, permitindo identificar os indivíduos com maior risco de desenvolvimento de DRC, garantindo uma abordagem mais direcionada para além de ajudar a pesar os benefícios de determinados antirretrovirais em doentes de maior risco.

Havendo este risco de lesão renal associado à infeção por VIH, também aliado ao risco de nefrotoxicidade de alguns antirretrovirais usados no seu tratamento, é importante a monitorização da função renal na população VIH-positivo, permitindo a identificação e encaminhamento adequado destes doentes. Tradicionalmente, a função renal é

monitorizada através da proteinúria e de estimativas da taxa de filtração glomerular (TFG). A TFG normalmente é estimada a partir dos níveis séricos de creatinina. Outro marcador utilizado para estimar a TFG é a cistatina C^[89]. No entanto, a aplicabilidade das estimativas baseadas nestes marcadores na população VIH-positivo não é clara^{[90][91]}. Se por um lado a creatinina sérica parece sobrestimar a TFG em doentes VIH-positivo^[92], o uso da cistatina C na estimativa da TFG mostrou-se influenciável por factores relacionados com o tratamento e factores relacionados com a ativação de células T^[93]. Assim, até serem desenvolvidas equações de cálculo da TFG validadas para a população VIH-positivo, a estimativa da TFG baseada nestes marcadores deve ser interpretada com cuidado nesta população.

A monitorização da função renal a partir de estimativas baseadas na creatinina e na proteinúria refletem maioritariamente a função glomerular, podendo falhar na detecção de lesão tubular quando esta aparece isolada ou antecede a lesão glomerular. A evidência sugere que cerca de 25% de doentes com VIH a receber terapêutica antirretroviral podem ter lesão tubular na ausência de defeitos na função glomerular^[94], estando em risco de evoluir com declínio da filtração glomerular e proteinúria. A detecção da lesão tubular pode ser feita através da monitorização da excreção urinária de proteínas tubulares. Proteínas tubulares como *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin*, Alfa-1 Microglobulina, Beta-2 Microglobulina e *Retinol Binding Protein* são marcadores sensíveis de lesão tubular e a sua medição na urina pode permitir a identificação atempada de doentes VIH-positivo em risco de lesão renal subclínica ou mesmo nefrotoxicidade associada à terapêutica antirretroviral^[95]. Outros marcadores de lesão tubular como o aumento da excreção fraccionada de fosfato, o ácido úrico ou a glicosúria são de mais fácil avaliação, no entanto apresentam uma sensibilidade mais baixa, podendo ainda assim ser utilizados quando as outras alternativas mais apropriadas não estão disponíveis^[95].

INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA

Atendendo à prevalência de DRC na população infectada com VIH, é relevante avaliar a prevalência de 2 indicadores importantes de DRC: taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e proteinúria. Dependendo da população estudada, cerca de 2,4% a 3,5% dos pacientes infetados com VIH apresentam uma TFGe $<60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ^{[96][97]}, correspondendo a um estadio 3-5 de DRC no sistema KDOQI^[98]. No entanto, estudos

mostram que a albuminúria parece ser um factor de mau prognóstico em doentes VIH-positivo^{[99][100]}. Assim, abordagens que integram a albuminúria/proteinúria na classificação e diagnóstico destes doentes, como recomendado nas guidelines KDIGO^[89], tornam-se relevantes. Devido ao facto de a medição albuminúria ser cara, uma alternativa normalmente utilizada e integrada é a medição da proteinúria, por ser um teste mais fácil, rápido e barato e igualmente indicador da função renal^[89]. Se se integrar a proteinúria, e se se considerar a presença de DRC em pacientes com TFGe <60 ml/min/1,73m² ou presença de proteinúria, a prevalência de DRC ronda os 15%^{[101][102]}, correspondendo estes aos estadios 1-5 de DRC.

Posto isto, interessa confrontar estes dados com a realidade da população em geral. Nesta, e possivelmente devido ao maior número de estudos e estudos que se focam em populações diferentes, os valores são muito variáveis. Enquanto que nos EUA a prevalência de pacientes com TFGe <60 ml/min/1,73m² é de 7,2%^[103], na Europa encontramos valores que variam entre os 1,0% e os 5,9%, dependendo do país^[104]. Também se juntarmos a albuminúria, a prevalência de DRC estadios 1-5 é muito variável, com 14,8% na população dos EUA e valores que variam entre os 3,31% e os 17,3% em diferentes países europeus^{[103][104]}.

Assim, e apesar de estarem descritos mecanismos específicos de lesão renal provocados por VIH, a prevalência da doença não é muito diferente da população geral, encontrando-se dentro da variabilidade de valores encontrados.

CONCLUSÃO

A Doença Renal Crónica é uma doença com um grande impacto na qualidade de vida dos doentes, por vezes com evolução para doença renal terminal, com necessidade de hemodiálise e altas morbilidade e mortalidade associadas, para além dos elevados custos a que está associada. Estando VIH associado a diversas patologias renais, é importante estar-se atento ao desenvolvimento de complicações neste órgão na população VIH-positivo. Estão identificados vários mecanismos pelos quais o vírus pode interagir com o rim, no entanto, e dada essa mesma variabilidade de mecanismos, seria de esperar que a prevalência de DRC nesta população fosse superior à da população geral, o que não se verifica, sendo os valores de prevalência sobreponíveis. Havendo diversos factores de risco identificados, resta esclarecer quais destes se traduzem efetivamente num aumento de risco relativamente à população geral. Assim, podem identificar-se populações sobre

as quais haja benefício numa intervenção preventiva mais incisiva.

A identificação de marcadores de lesão renal, passíveis de avaliação e monitorização, permite que o diagnóstico de compromisso renal possa acontecer em fases muito precoces da doença, identificando não só declínio da função glomerular como lesão tubular. Visto que este tipo de marcadores e a sua análise não está facilmente disponível, para além de ser dispendiosa, seria novamente interessante estudar-se quais as populações em que a aplicação desta monitorização traz benefícios para o paciente, e apresente boa relação custo-benefício. Assim, aplicar esta monitorização a doentes com elevado risco de desenvolver a patologia permite identificar os casos em que a atitude clínica e a abordagem terapêutica beneficiem de ser alteradas.

Também a investigação dos mecanismos de ação de VIH a nível renal permite compreender melhor a infeção, possibilitando o desenvolvimento e uso de novos instrumentos terapêuticos nestes doentes, como seja a vitamina D, ou os antagonistas do receptor da angiotensina II (ARA II), como losartan. Seria pertinente investigar e estabelecer quais os grupos de indivíduos que beneficiariam desta terapêutica. Definir se este tipo de terapêutica realmente traria benefícios, nomeadamente os ARA II, passa também por identificar de que forma é que o aumento da expressão da renina e da angiotensina II no rim provocada pela infeção tem alguma repercussão na incidência de hipertensão arterial nestes doentes.

Conhecendo o impacto a nível renal das diferentes opções farmacológicas antirretrovirais, pode-se equacionar melhor o regime terapêutico a adoptar em doentes em que o risco de desenvolver DRC é significativo. Isto é não só importante em doentes VIH-positivo, como também em doentes a receber profilaxia antirretroviral, quer pré-exposição quer pós-exposição, cujos regimes terapêuticos incluem geralmente o tenofovir, um dos antirretrovirais com maior nefrotoxicidade descrita.

O desenvolvimento de guidelines que permitam orientar e estruturar a abordagem clínica destes doentes é importante. A *HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America* lançou em 2014 a versão mais recente de um guia de orientação clínica de DRC em doentes com VIH^[105], permitindo assim uma estruturação do tratamento destes doentes.

Apesar de se conhecer cada vez melhor a forma como VIH afeta o rim, continua a ser

necessária e pertinente a investigação nesta área, pois ao serem desvendados os mecanismos de ação do vírus, novos alvos terapêuticos podem ser identificados, permitindo um melhor tratamento e uma melhor prevenção de DRC em doentes com VIH e risco significativo.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Luis Caldeira, por me ter dado oportunidade de realizar este trabalho, e pela ajuda dada na elaboração do mesmo, com críticas construtivas e ideias pertinentes.

À minha família e amigos, por estarem presentes e pelo apoio que me deram durante a realização deste trabalho.

BIBLIOGRAFIA

1. Antunes F, Doroana M. Infecção VIH-SIDA. In: Antunes F, editor. Manual sobre Doenças Infecciosas. 2nd ed. Lisboa: Permanyer Portugal; 2012. p. 203-250.
2. UNAIDS. Global HIV Statistics – Fact Sheet November 2016. Nov 2016.
3. Departamento de Doenças Infecciosas: Unidade de Referência e Vigilância Epidemiológica. Infecção VIH/SIDA: a situação em Portugal a 31 de dezembro de 2015. Lisboa: INSA, IP; 2016.
4. Teeraananchai S, Kerr SJ, Amin J, Ruxrungtham K, Law MG. Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: a meta-analysis. *HIV Medicine*. 2016;18(4):256-266.
5. Murakami CA, Attia D, Carter-Monroe N, Lucas GM, Estrella MM, Fine DM, et al. The Clinical Characteristics and Pathological Patterns of Postinfectious Glomerulonephritis in HIV-Infected Patients. *PLoS ONE*. 2014;9(10):e108398.
6. da Silva DR, Gluz IC, Kurz J, Thomé GG, Zancan R, Brighenti RN, et al. Multiple facets of HIV-associated renal disease. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2016;49(4).
7. Wyatt CM, Morgello S, Katz-Malamed R, Wei C, Klotman ME, Klotman PE, et al. The spectrum of kidney disease in patients with AIDS in the era of antiretroviral therapy. *Kidney International*. 2009;75(4):428-434.
8. Mikulak J, Singhal PC. HIV-1 and Kidney Cells: Better Understanding of Viral Interaction. *Nephron Experimental Nephrology*. 2010;115(2):e15-e21.
9. Wyatt CM, Klotman PE, D'Agati VD. HIV-Associated Nephropathy: Clinical Presentation, Pathology, and Epidemiology in the Era of Antiretroviral Therapy. *Seminars in Nephrology*. 2008;28(6):513-522.
10. Booth JW, Hamzah L, Jose S, Horsfield C, O'Donnell P, McAdoo S, et al. Clinical characteristics and outcomes of HIV-associated immune complex kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016;31(12):2099-2107.
11. Bertoldi A, De Crignis E, Miserocchi A, Bon I, Musumeci G, Longo S, et al. HIV and kidney: a dangerous liaison. *New Microbiologica*. 2017;40(1):1-10.
12. Booth JW, Hamzah L, Jose S, Horsfield C, O'Donnell P, McAdoo S, et al. Clinical characteristics and outcomes of HIV-associated immune complex kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016;31(12):2099-2107.
13. Kimmel PL, Phillips TM, Ferreira-Centeno A, Farkas-Szallasi T, Abraham AA, Garrett CT. HIV-associated immune-mediated renal disease. *Kidney International*. 1993;44(6):1327-1340.
14. Conaldi PG, Biancone L, Bottelli A, Wade-Evans A, Racusen LC, Boccellino M, et al. HIV-1 kills renal tubular epithelial cells in vitro by triggering an apoptotic pathway involving caspase activation and Fas upregulation. *Journal of Clinical Investigation*. 1998;102(12):2041-2049.
15. Barisoni L, Kriz W, Mundel P, D'Agati V. The dysregulated podocyte phenotype: a novel concept in the pathogenesis of collapsing idiopathic focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1999;10(1):51-61.
16. Tanji N, Ross MD, Tanji K, Bruggeman LA, Markowitz GS, Klotman PE, et al. Detection and localization of HIV-1 DNA in renal tissues by in situ polymerase chain reaction. *Histology and Histopathology*. 2006;21(4):393-401.
17. Kimmel PL, Ferreira-Centeno A, Farkas-Szallasi T, Abraham AA, Garrett CT. Viral DNA in microdissected renal biopsy tissue from HIV infected patients with nephrotic syndrome. *Kidney International*. 1993;43(6):1347-1352.
18. Husain M, Singhal PC. HIV-1 Entry into Renal Epithelia. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;22(3):399-402.

19. Ray PE, Liu X, Henry D, Dye L, Xu L, Orenstein J, et al. Infection of human primary renal epithelial cells with HIV-1 from children with HIV-associated nephropathy. *Kidney International*. 1998;53(5):1217-1229.
20. Mikulak J, Teichberg S, Faust T, Schmidtmayerova H, Singhal PC. HIV-1 harboring renal tubular epithelial cell interaction with T cells results in T cell trans-infection. *Virology*. 2009;385(1):105-114.
21. Khan F, Proulx F, Lingwood CA. Detergent-resistant globotriaosyl ceramide may define verotoxin/glomeruli-restricted hemolytic uremic syndrome pathology. *Kidney International*. 2009;75(11):1209-1216.
22. Chen P, Chen BK, Mosoian A, Hays T, Ross MJ, Klotman PE, et al. Virological Synapses Allow HIV-1 Uptake and Gene Expression in Renal Tubular Epithelial Cells. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;22(3):496-507.
23. Blasi M, Balakumaran B, Chen P, Negri DRM, Cara A, Chen BK, et al. Renal epithelial cells produce and spread HIV-1 via T-cell contact. *AIDS*. 2014;28(16):2345-2353.
24. Marras D, Bruggeman LA, Gao F, Tanji N, Mansukhani MM, Cara A, et al. Replication and compartmentalization of HIV-1 in kidney epithelium of patients with HIV-associated nephropathy. *Nature Medicine*. 2002;8(5):522-526.
25. Bruggeman LA, Ross MD, Tanji N, Cara A, Dikman S, Gordon RE, et al. Renal epithelium is a previously unrecognized site of HIV-1 infection. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2000;11(11):2079-2087.
26. Barisoni L, Bruggeman LA, Mundel P, D'Agati VD, Klotman PE. HIV-1 induces renal epithelial dedifferentiation in a transgenic model of HIV-associated nephropathy. *Kidney International*. 2000;58(1):173-181.
27. Winston JA, Bruggeman LA, Ross MD, Jacobson J, Ross L, D'Agati VD, et al. Nephropathy and Establishment of a Renal Reservoir of HIV Type 1 during Primary Infection. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(26):1979-1984.
28. Vashistha H, Husain M, Kumar D, Yadav A, Arora S, Singhal PC. HIV-1 Expression Induces Tubular Cell G2/M Arrest and Apoptosis. *Renal Failure*. 2008;30(6):655-664.
29. Mbita Z, Hull R, Dlamini Z. Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1)-Mediated Apoptosis: New Therapeutic Targets. *Viruses*. 2014;6(8):3181-3227.
30. Gibellini D, De Crignis E, Ponti C, Cimatti L, Borderi M, Tschon M, et al. HIV-1 triggers apoptosis in primary osteoblasts and HOBIT cells through TNF α activation. *Journal of Medical Virology*. 2008;80(9):1507-1514.
31. Ahr B, Robert-Hebmann V, Devaux C, Biard-Piechaczyk M. Apoptosis of uninfected cells induced by HIV envelope glycoproteins. *Retrovirology*. 2004;1(1):12.
32. Snyder A, Alsauskas ZC, Gong P, Rosenstiel PE, Klotman ME, Klotman PE, et al. FAT10: a Novel Mediator of Vpr-Induced Apoptosis in Human Immunodeficiency Virus-Associated Nephropathy. *Journal of Virology*. 2009;83(22):11983-11988.
33. Husain M, D'Agati VD, He JC, Klotman ME, Klotman PE. HIV-1 Nef induces dedifferentiation of podocytes in vivo: a characteristic feature of HIVAN. *AIDS*. 2005;19(17):1975-1980.
34. Cmoto M, Husain M, He J, Schwartz EJ, Klotman PE. Critical role for Nef in HIV-1-induced podocyte dedifferentiation. *Kidney International*. 2003;64(5):1695-1701.
35. Chandel N, Sharma B, Husain M, Salhan D, Singh T, Rai P, et al. HIV compromises integrity of the podocyte actin cytoskeleton through downregulation of the vitamin D receptor. *AJP: Renal Physiology*. 2013;304(11):F1347-F1357.
36. Lu T, He JC, Wang Z, Feng X, Fukumi-Tominaga T, Chen N, et al. HIV-1 Nef Disrupts the Podocyte Actin Cytoskeleton by Interacting with Diaphanous Interacting Protein. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(13):8173-8182.
37. Tan R, Patni H, Tandon P, Luan L, Sharma B, Salhan D, et al. Nef interaction with actin compromises human podocyte actin cytoskeletal integrity. *Experimental and Molecular Pathology*. 2013;94(1):51-57.
38. Schwartz EJ, Cara A, Snoeck H, Ross MD, Sunamoto M, Reiser J, et al. Human immunodeficiency virus-1 induces loss of contact inhibition in podocytes. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2001;12(8):1677-1684.
39. Sharma M, Magenheimer LK, Home T, Tamano KN, Singhal PC, Hyink DP, et al. Inhibition of Notch pathway attenuates the progression of human immunodeficiency virus-associated nephropathy. *AJP: Renal Physiology*. 2013;304(8):F1127-F1136.
40. Dickie P, Roberts A, Uwiera R, Witmer J, Sharma K, Kopp JB. Focal glomerulosclerosis in proviral and c-fms transgenic mice links Vpr expression to HIV-associated nephropathy. *Virology*. 2004;322(1):69-81.
41. Kajiyama W, Kopp JB, Marinos NJ, Klotman PE, Dickie P. Glomerulosclerosis and viral gene expression in HIV-transgenic mice: Role of nef. *Kidney International*. 2000;58(3):1148-1159.
42. Zuo Y, Matsusaka T, Zhong J, Ma J, Ma L, Hanna Z, et al. HIV-1 Genes vpr and nef Synergistically Damage Podocytes, Leading to Glomerulosclerosis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;17(10):2832-2843.
43. Snyder A, Alsauskas ZC, Leventhal JS, Rosenstiel PE, Gong P, Chan JJK, et al. HIV-1 viral protein r induces ERK and caspase-8-dependent apoptosis in renal tubular epithelial cells. *AIDS*. 2010;24(8):1107-1119.
44. Rosenstiel P, Gruosso T, Letourneau A, Chan J, LeBlanc A, Husain M, et al. HIV-1 Vpr inhibits cytokinesis in human proximal tubule cells. *Kidney International*. 2008;74(8):1049-1058.
45. Doublier S, Zennaro C, Spatola T, Lupia E, Bottelli A, Deregibus MC, et al. HIV-1 Tat reduces nephrin in human podocytes: a potential mechanism for enhanced glomerular permeability in HIV-associated nephropathy. *AIDS*. 2007;21(4):423-432.
46. Bargman J, Skorecki K. Chronic Kidney Disease. In: Kasper D, Harrison T, editors. *Harrison's principles of internal medicine*, 19th ed. New York: McGraw-Hill; 2015. p. 1811-1821.

47. Cao Y, Gong M, Han Y, Xie J, Li X, Zhang L, et al. Prevalence and risk factors for chronic kidney disease among HIV-infected antiretroviral therapy-naïve patients in Mainland China: A multicenter cross-sectional study. *Nephrology*. 2013;18(4):307-312.
48. Ryom L, Kirk O, Lundgren JD, Reiss P, Pedersen C, De Wit S, et al. Advanced chronic kidney disease, end-stage renal disease and renal death among HIV-positive individuals in Europe. *HIV Medicine*. 2013;14(8):503-508.
49. Menezes AM, Torelly J, Real L, Bay M, Poeta J, Sprinz E. Prevalence and Risk Factors Associated to Chronic Kidney Disease in HIV-Infected Patients on HAART and Undetectable Viral Load in Brazil. *PLoS ONE*. 2011;6(10):e26042.
50. Rai P, Singh T, Lederman R, Chawla A, Kumar D, Cheng K, et al. Hyperglycemia enhances kidney cell injury in HIVAN through down-regulation of vitamin D receptors. *Cellular Signalling*. 2015;27(3):460-469.
51. Alves TP, Hulan T, Wu P, Sterling TR, Stinnette SE, Rebeiro PF, et al. Race, Kidney Disease Progression, and Mortality Risk in HIV-Infected Persons. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;5(12):2269-2275.
52. Lucas GM, Lau B, Atta MG, Fine DM, Keruly J, Moore RD. Chronic Kidney Disease Incidence, and Progression to End-Stage Renal Disease, in HIV-Infected Individuals: A Tale of Two Races. *The Journal of Infectious Diseases*. 2008;197(11):1548-1557.
53. Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, Lecordier L, Uzureau P, Freedman BI, et al. Association of Trypanolytic ApoL1 Variants with Kidney Disease in African Americans. *Science*. 2010;329(5993):841-845.
54. Kasembeli AN, Duarte R, Ramsay M, Mosiane P, Dickens C, Dix-Peek T, et al. APOL1 Risk Variants Are Strongly Associated with HIV-Associated Nephropathy in Black South Africans. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2015;26(11):2882-2890.
55. Purswani MU, Patel K, Winkler CA, Spector SA, Hazra R, Seage GR, et al. Brief Report. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2016;73(1):63-68.
56. Atta MG, Estrella MM, Kuperman M, Foy M, Fine DM, Racusen L, et al. HIV-associated nephropathy patients with and without apolipoprotein L1 gene variants have similar clinical and pathological characteristics. *Kidney International*. 2012;82(3):338-343.
57. Jotwani V, Shlipak MG, Scherzer R, Parekh RS, Kao WHL, Bennett M, et al. APOL1 Genotype and Glomerular and Tubular Kidney Injury in Women With HIV. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015;65(6):889-898.
58. Mikulak J, Oriolo F, Portale F, Tentorio P, Lan X, Saleem MA, et al. Impact of APOL1 polymorphism and IL-1 β priming in the entry and persistence of HIV-1 in human podocytes. *Retrovirology*. 2016;13(1).
59. Lan X, Jhaveri A, Cheng K, Wen H, Saleem MA, Mathieson PW, et al. APOL1 risk variants enhance podocyte necrosis through compromising lysosomal membrane permeability. *AJP: Renal Physiology*. 2014;307(3):F326-F336.
60. Cacoub P, Desbois AC, Isnard-Bagnis C, Rocatello D, Ferri C. Hepatitis C virus infection and chronic kidney disease: Time for reappraisal. *Journal of Hepatology*. 2016;65(1):S82-S94.
61. Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Messa P. Hepatitis C virus increases the risk of kidney disease among HIV-positive patients: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. 2015;88(3):487-497.
62. Tsui J, Vittinghoff E, Anastos K, Augenbraun M, Young M, Nowicki M, et al. Hepatitis C Seropositivity and Kidney Function Decline Among Women With HIV: Data From the Women's Interagency HIV Study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009;54(1):43-50.
63. Kurbanova N, Qayyum R. Association of Hepatitis C Virus Infection with Proteinuria and Glomerular Filtration Rate. *Clinical and Translational Science*. 2015;8(5):421-424.
64. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Ross M, Reiss P, Fux CA, et al. Predictors of advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease in HIV-positive persons. *AIDS*. 2014;28(2):187-199.
65. Kalayjian RC, Franceschini N, Gupta SK, Szczech LA, Mupere E, Bosch RJ, et al. Suppression of HIV-1 replication by antiretroviral therapy improves renal function in persons with low CD4 cell counts and chronic kidney disease. *AIDS*. 2008;22(4):481-487.
66. Rho M, Perazella M. Nephrotoxicity Associated with Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Patients. *Current Drug Safety*. 2007;2(2):147-154.
67. Flandre P, Pugliese P, Cuzin L, Bagnis CI, Tack I, Cabie A, et al. Risk Factors of Chronic Kidney Disease in HIV-infected Patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;6(7):1700-1707.
68. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. 2nd ed. Villars-sous-Yens, Switzerland: World Health Organization; 2016.
69. Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De Wit S, Sedlacek D, Beniowski M, et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS*. 2010;24(11):1667-1678.
70. Ray AS, Cihlar T, Robinson KL, Tong L, Vela JE, Fuller MD, et al. Mechanism of Active Renal Tubular Efflux of Tenofovir. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2006;50(10):3297-3304.
71. Imaoka T, Kusuhara H, Adachi M, Schuetz JD, Takeuchi K, Sugiyama Y. Functional Involvement of Multidrug Resistance-Associated Protein 4 (MRP4/ABCC4) in the Renal Elimination of the Antiviral Drugs Adefovir and Tenofovir. *Molecular Pharmacology*. 2006;71(2):619-627.
72. Karras A, Lafaurie M, Furco A, Bourgarit A, Droz D, Sereni D, et al. Tenofovir-Related Nephrotoxicity in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients: Three Cases of Renal Failure, Fanconi Syndrome, and Nephrogenic Diabetes Insipidus. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;36(8):1070-1073.

73. Woodward CLN, Hall AM, Williams IG, Madge S, Copas A, Nair D, et al. Tenofovir-associated renal and bone toxicity. *HIV Medicine*. 2009;10(8):482-487.
74. Scherzer R, Estrella M, Li Y, Deeks SG, Grunfeld C, Shlipak MG. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS*. 2012;26(7):867-875.
75. Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *The Lancet*. 2015;385(9987):2606-2615.
76. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, DiPerri G, Van Lunzen J, Koenig E, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016;16(1):43-52.
77. Wohl D, Oka S, Clumeck N, Clarke A, Brinson C, Stephens J, et al. Brief Report. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2016;72(1):58-64.
78. Markowitz M, Zolopa A, Squires K, Ruane P, Coakley D, Kearney B, et al. Phase I/II study of the pharmacokinetics, safety and antiretroviral activity of tenofovir alafenamide, a new prodrug of the HIV reverse transcriptase inhibitor tenofovir, in HIV-infected adults. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;69(5):1362-1369.
79. Sax PE, Zolopa A, Brar I, Elion R, Ortiz R, Post F, et al. Tenofovir Alafenamide Vs. Tenofovir Disoproxil Fumarate in Single Tablet Regimens for Initial HIV-1 Therapy. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2014;67(1):52-58.
80. Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, Gupta SK, Post FA, Bloch M, et al. Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Patients With Renal Impairment. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2016;71(5):530-537.
81. D'Ythurbide G, Goujard C, Mechai F, Blanc A, Charpentier B, Snanoudj R. Fanconi syndrome and nephrogenic diabetes insipidus associated with didanosine therapy in HIV infection: a case report and literature review. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007;22(12):3656-3659.
82. Cihlar T, LaFlamme G, Fisher R, Carey AC, Vela JE, Mackman R, et al. Novel Nucleotide Human Immunodeficiency Virus Reverse Transcriptase Inhibitor GS-9148 with a Low Nephrotoxic Potential: Characterization of Renal Transport and Accumulation. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2008;53(1):150-156.
83. Wirth GJ, Teuscher J, Graf JD, Iselin CE. Efavirenz-induced urolithiasis. *Urological Research*. 2006;34(4):288-289.
84. Bagnis CI, Stellbrink H. Protease Inhibitors and Renal Function in Patients with HIV Infection: a Systematic Review. *Infectious Diseases and Therapy*. 2015;4(1):15-50.
85. Teófilo E, Rocha-Pereira N, Kuhlmann B, Antela A, Knechten H, Santos J, et al. Long-Term Efficacy, Tolerability, and Renal Safety of Atazanavir/Ritonavir-based Antiretroviral Therapy in a Cohort of Treatment-Naïve Patients with HIV-1 Infection: the REMAIN Study. *HIV Clinical Trials*. 2016;17(1):17-28.
86. Milburn J, Jones R, Levy JB. Renal effects of novel antiretroviral drugs. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2017;32:434-439.
87. Mocroft A, Lundgren JD, Ross M, Law M, Reiss P, Kirk O, et al. Development and Validation of a Risk Score for Chronic Kidney Disease in HIV Infection Using Prospective Cohort Data from the D:A:D Study. *PLOS Medicine*. 2015;12(3):e1001809.
88. CHIP.DK > Tools & Standards > Clinical risk scores [Internet]. Chip.dk. [cited 2017 May 5]. Available from: <http://www.chip.dk/Tools>
89. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney International Supplements*. 2013;3(1):19-62.
90. Estrella MM, Parekh RS, Astor BC, Bolan R, Evans RW, Palella FJ, et al. Chronic Kidney Disease and Estimates of Kidney Function in HIV Infection: A Cross-Sectional Study in the Multicenter AIDS Cohort Study. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2011;57(5):380-386.
91. Praditpornsilpa K, Avihingsanon A, Chaiwatanarat T, Chaiyahong P, Wongsabut J, Ubolyam S, et al. Comparisons between validated estimated glomerular filtration rate equations and isotopic glomerular filtration rate in HIV patients. *AIDS*. 2012;26(14):1781-1788.
92. Jones CY, Jones CA, Wilson IB, Knox TA, Levey AS, Spiegelman D, et al. Cystatin C and Creatinine in an HIV Cohort: The Nutrition for Healthy Living Study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2008;51(6):914-924.
93. Bhasin B, Lau B, Atta MG, Fine DM, Estrella MM, Schwartz GJ, et al. HIV Viremia and T-Cell Activation Differentially Affect the Performance of Glomerular Filtration Rate Equations Based on Creatinine and Cystatin C. *PLoS ONE*. 2013;8(12):e82028.
94. Ando M, Yanagisawa N, Ajisawa A, Tsuchiya K, Nitta K. Kidney tubular damage in the absence of glomerular defects in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26(10):3224-3229.
95. Fiseha T, Gebreweld A. Urinary Markers of Tubular Injury in HIV-Infected Patients. *Biochemistry Research International*. 2016;2016:1-8.
96. Campbell LJ, Ibrahim F, Fisher M, Holt SG, Hendry BM, Post FA. Spectrum of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *HIV Medicine*. 2009;10(6):329-336.
97. Mocroft A, Kirk O, Gatell J, Reiss P, Gargalianos P, Zilmer K, et al. Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2007;21(9):1119-1127.
98. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014;63(5):713-735.

99. Choi AI, Li Y, Deeks SG, Grunfeld C, Volberding PA, Shlipak MG. The Association Between Kidney Function and Albuminuria With Cardiovascular Events in HIV-Infected Persons. *Circulation*. 2010;121(5):651-658.
100. Wyatt CM, Hoover DR, Shi Q, Seaberg E, Wei C, Tien PC, et al. Microalbuminuria Is Associated With All-Cause and AIDS Mortality in Women With HIV Infection. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2010;55(1):73-77.
101. Wyatt CM, Winston JA, Malvestutto CD, Fishbein DA, Barash I, Cohen AJ, et al. Chronic kidney disease in HIV infection: an urban epidemic. *AIDS*. 2007;21(15):2101-2103.
102. Cheung CY, Wong KM, Lee MP, Liu YL, Kwok H, Chung R, et al. Prevalence of chronic kidney disease in Chinese HIV-infected patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007;22(11):3186-3190.
103. United States Renal Data System. 2016 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. 2016;1(1):33-52.
104. Brück K, Stel V, Gambaro G, Hallan S, Völzke H, Ärnlöv J, et al. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2015;27(7):2135-2147.
105. Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, Shlipak MG, Wyatt CM, Gupta SK, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Kidney Disease in Patients Infected With HIV: 2014 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;59(9):e96-e138.